



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

Efeito do Sildenafil na função ventricular direita de pacientes com insuficiência cardíaca e hipertensão pulmonar

Erenaldo de Souza Rodrigues Junior

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2014

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Rodrigues Junior, Erenaldo de Souza

R: 696 Influência do Sildenafil na função ventricular de pacientes com insuficiência cardíaca e hipertensão pulmonar / Erenaldo de Souza Rodrigues Junior. Salvador: ES, Rodrigues Junior, 2014.

viii, 30 fls.: [tab.] Anexos

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Professor orientador: Roque Aras Junior

1. Insuficiência cardíaca. 2. Hipertensão pulmonar. 3. Inibidores de fosfodiesterase. I. Aras Júnior, Roque. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.12-008.46



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

Influência do Sildenafil na função ventricular direita de pacientes com insuficiência cardíaca e hipertensão pulmonar

Erenaldo de Souza Rodrigues Junior

Professor orientador: **Roque Aras Junior**

Orientador tutor: **André Maurício Souza Fernandes**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2014

Monografia: *Influência do Sildenafil na função ventricular direita de pacientes com insuficiência cardíaca e hipertensão pulmonar*, de **Erenaldo de Souza Rodrigues Junior**.

Professor orientador: **Roque Aras Junior**
Orientador Tutor: **André Maurício Souza Fernandes**

COMISSÃO REVISORA

- **Roque Aras Junior**, Professor do Departamento de medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Isabel Cristina Britto Guimarães**, Professora do Departamento de Pediatria (DPED) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **José Alberto Martins da Matta**, Professor do Departamento de medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Lorena Rosa S. Almeida**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **André Gusmão Cunha**, Professor do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:
Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

Quero a certeza dos loucos que brilham. Pois se o louco persistir na sua loucura, acabará sábio.

(Raul Seixas)

Aos meus pais, **Erenaldo de Souza
Rodrigues e Josefa Pereira Rodrigues**, a
razão de toda a minha dedicação.

EQUIPE

- Erenaldo de Souza Rodrigues Junior, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: jrcb77@gmail.com;
- Roque Aras Junior, Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico/UFBA.
- André Maurício Souza Fernandes, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós Graduação em Medicina e Saúde/UFBA

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

HOSPITAL ANA NERY**FONTES DE FINANCIAMENTO**

- Recursos próprios

AGRADECIMENTOS

- ❖ A meu professor orientador, Doutor **Roque Aras Junior**, pelo incentivo e apoio dados na elaboração deste meu trabalho.

- ❖ Aos meus amigos, em especial para aos Doutores **André Maurício Souza Fernandes, Francisco Reis e Armênio Costa Guimarães** pelo apoio e pelo exemplo diário a ser seguido como homem e como médico.

- ❖ As minhas colegas, **Natalia Duarte** e **Agnes Andrade** pela parceria e união na coleta e desenvolvimento deste projeto.

- ❖ Aos profissionais do Setor de Bioimagem, pela ajuda e disposição na realização da coleta de dados.

- ❖ À minha noiva **Ingrid Argolo Dias**, pelo companheirismo em todos os momentos da minha vida.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE TABELAS	2
SIGLAS E ABREVIACÕES	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
IV. METODOLOGIA	10
V. RESULTADOS	13
VI. DISCUSSÃO	17
VII. CONCLUSÕES	18
VIII. SUMMARY	19
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20
IX. ANEXOS	24
Anexo 1. Ficha de coleta de dados	24
Anexo 2. Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa	27
Anexo 3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	29

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização da amostra dos pacientes do estudo	13
Tabela 2. Características hemodinâmicas dos pacientes do estudo	14
Tabela 3. Evolução hemodinâmica e morfológica no grupo placebo	15
Tabela 4. Evolução hemodinâmica e morfológica no grupo Sildenafil	16

SIGLAS E ABREVIACOES

ADAP: rea Diastólica da Artéria Pulmonar

ASAP: rea Sistólica da Artéria Pulmonar

CEP: Comitê de tica e Pesquisa

DAAT: Distância pice-Anel Tricúspide

FA: ngulo flip

FEVD: Fração de Ejeção do Ventrículo Direito

FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

FMB: Faculdade de Medicina da Bahia

GMPc: Guanosina monofosfato cíclica

HP: Hipertensão Pulmonar

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio

ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva

IMC: ndice de Massa Corpórea

NEX: Número de excitações

NYHA: New York Heart Association

NO: xido Nítrico

PAP: Pressão de Artéria Pulmonar

PDE 5: Fosfodiesterase 5

PSAP: Pressão Sistólica de Artéria Pulmonar

RNM: Ressonância Nuclear Magnética

RVP: Resistência Vascular Pulmonar

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SUS: Sistema nico de Saúde

TE: Tempo de eco

TR: Tempo de repetição

VD: Ventrículo direito

VE: Ventrículo esquerdo

VSFVD: Volume Sistólico Final do VD

VSFVE: Volume Sistólico Final do VE

VDFVD: Volume Diastólico Final do VD

VDFVE: Volume Sistólico Final do VE

I. RESUMO

INFLUÊNCIA DO SILDENAFIL NA FUNÇÃO VENTRICULAR DIREITA DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E HIPERTENSÃO PULMONAR

Introdução: A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) apresenta como uma das consequências sistêmicas a hipertensão pulmonar (HP). A HP é reconhecida como um fator importante de mau prognóstico nestes pacientes. Alguns tratamentos medicamentosos vêm sendo investigados para otimizar as pressões pulmonares e consequentemente mudar o curso clínico da ICC. Sendo assim, neste trabalho buscamos esclarecer os possíveis efeitos agudos morfológicos e funcionais da utilização do Sildenafil em pacientes com ICC e HP. Objetivos: Avaliar o impacto da administração de uma dose oral única de citrato de Sildenafil sobre a morfologia e função ventricular direita de pacientes com ICC e HP. Metodologia: trata-se de um ensaio clínico controlado randomizado e duplo cego, em que avaliamos a função e a morfologia do ventrículo direito (VD) através da utilização da Ressonância Nuclear Magnética (RNM) do coração após os pacientes terem recebido uma dose de 50mg de Sildenafil. Resultados: Não encontramos diferença nos dados avaliados da morfologia e função ventricular direita e esquerda, exceto na mudança da área do VD antes e após a utilização do Sildenafil, antes com 34.3 % (25.2-43.6) versus após o Sildenafil com 42.9 (28.5-46.7) com $p < 0,04$. CONCLUSÃO: Nosso estudo não demonstrou diferenças significantes na morfologia e na função do VD após a utilização de uma dose de Sildenafil em pacientes com ICC e HP.

Palavras-chaves: 1. Insuficiência Cardíaca; 2. Hipertensão Pulmonar; 3. Inibidores de Fosfodiesterase.

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Avaliar o impacto da administração de uma dose oral de Citrato de Sildenafil sobre a função e morfologia ventricular direita de pacientes com ICC e HP.

SECUNDÁRIO

Avaliar o impacto da administração de uma dose oral de Citrato de Sildenafil sobre a função e morfologia ventricular esquerda de pacientes com ICC e HP.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A ICC pode ser definida como uma anormalidade na estrutura ou função cardíaca, levando a uma dificuldade do coração para fornecer oxigênio a uma taxa compatível com as exigências do metabolismo corporal (Rigolli & Whalley, 2013).

Esta condição clínica é a via final comum da maioria das doenças que acometem o coração, sendo o seu manejo, um dos mais importantes desafios atuais para os profissionais da equipe multiprofissional. Trata-se de um problema epidêmico em progressão. No ano de 2007 a ICC foi responsável por 2,6% das hospitalizações e por 6% dos óbitos registrados pelo SUS no Brasil, consumindo 3% do total de recursos utilizados para atender todas as internações realizadas pelo sistema (Bochi et al., 2009).

Clinicamente, os pacientes com ICC se apresentam com dispnéia aos esforços, fadiga e sinais de congestão, como edema em membros inferiores. Esta síndrome tem alta mortalidade e morbidade, e tem como principais entidades etiológicas a doença coronariana, a hipertensão arterial sistêmica, doença valvar, entre outras (King et al., 2012).

Nas últimas décadas, vem se estabelecendo o conceito que a ICC é uma síndrome muito mais complexa, envolvendo não somente o sistema cardiovascular, mas também os sistemas renal, neuroendocrinológico, imunológico, musculoesquelético, hematológico e gastrointestinal. Portanto, pesquisas têm sido desenvolvidas para elucidar a complexa fisiopatologia dessas complicações sistêmicas e propor tratamentos que promovam melhora da qualidade e da expectativa de vida de pacientes com a doença (Romeiro et al., 2012).

O aumento das pressões arteriais na circulação pulmonar, é um exemplo de repercussão extracardíaca da doença, em que existe uma sobrecarga da vasculatura pulmonar diante do avanço patológico da ICC. A HP é resultante na maioria das vezes à uma disfunção diastólica ou sistólica do VE, com consequente aumento da pressão atrial esquerda e subsequente aumento das pressões hidrostáticas da circulação pulmonar (Adir & Amir., 2013).

A HP é definida como uma elevação da Pressão de Artéria Pulmonar (PAP) ≥ 25 mmHg e seu provável desenvolvimento fisiopatológico secundário à ICC está associado a uma pressão venosa elevada na circulação pulmonar. Deste modo, ocorre uma deterioração da estrutura alvéolo-capilar com depósito de colágeno tipo IV, e consequente prejuízo nas trocas gasosas. Além disso, a pressão venosa pulmonar cronicamente elevada promove uma hipertrofia da camada média e formação da

neointima das artérias pulmonares distais, levando a aumento da resistência vascular pulmonar (RVP). E finalmente, as alterações estruturais na vasculatura pulmonar estão associadas a desequilíbrios nos produtos vasoativos como o Óxido Nítrico (NO) e Endotelina -1, resultando no prejuízo nos mecanismos de relaxamento da musculatura lisa da circulação pulmonar (Guazzi & Galiè, 2012).

Nestes pacientes com ICC e HP, a sobrecarga pressórica da circulação pulmonar submete o VD a uma série de alterações estruturais, metabólicas, nos mecanismos angiogênicos e na sinalização intracelular em resposta a ativação simpática. Esta condição é um marcador de mal prognóstico para estes pacientes (Ryan & Archer, 2014).

Nesse contexto, muita atenção tem sido direcionada para intervenções envolvendo a via do NO, um mediador químico importante na regulação do tônus vascular pulmonar e sistêmico. Essa substância é produzida pelo endotélio vascular e age através da sua difusão para a camada muscular da parede vascular, sinalizando o aumento da produção de guanosina monofosfato cíclica (GMPc) dentro das células de músculo liso. O resultado desse aumento de GMPc é o relaxamento das fibras musculares e consequente vasodilatação. Para controlar esse refinado processo de vasodilatação, a disponibilidade intracelular de GMPc é regulada por uma enzima chamada fosfodiesterase 5 (PDE5), que quebra o GMPc em compostos inativos (Levine et al., 2012).

Os inibidores da PDE5 vêm sendo usados rotineiramente no tratamento da disfunção erétil e da HP. Destaca-se que a PDE5 não está restrita à vasculatura peniana e pulmonar. Esta enzima também está presente na vasculatura sistêmica e em células miocárdicas, de modo que os efeitos dessas medicações atualmente são encontrados também no sistema cardiovascular. Deste modo, nos últimos anos os inibidores de PDE5 se transformaram em alvos potenciais para tratamento de uma variedade de doenças cardiovasculares (Nguyen & Amanullah, 2014).

Os estudos têm mostrado que o uso do Sildenafil diminui significativamente a pressão de artéria pulmonar (PAP), a resistência venosa periférica e a pressão capilar pulmonar (PCP) em pacientes com ICC e HAP. Essas alterações hemodinâmicas ainda têm sido associadas a uma melhora da função ventricular direita, da capacidade física e cardiorrespiratória e de outros parâmetros relevantes associados ao prognóstico de pacientes com disfunção sistólica de VD. (Archer et al., 2009; Dumitrescu et al., 2012, Urbanowicz et al., 2014).

Lewis et al. (2007), estudaram 34 pacientes com ICC e HP, e demonstraram que a administração de Sildenafil por três meses melhora a qualidade de vida e a capacidade

funcional, avaliados pelo teste de qualidade de vida de Minnessota e teste ergoespirométrico, respectivamente.

Em um estudo que avaliou a influência da administração de 50mg de Sildenafil, foi observado em pacientes com ICC e HP, que após 60 minutos da terapêutica testada, estes pacientes apresentaram inibição do tônus da vasculatura pulmonar e diminuição da PAP, e além disso, os autores observaram adicionalmente que ocorreu um incremento na capacidade de difusão da membrana alvéolo capilar e do consumo máximo de oxigênio (Guazzi et al., 2004).

Um detalhe importante sobre esses estudos é que eles têm avaliado os efeitos cardiovasculares do Sildenafil através da utilização de exames ecocardiográficos e/ou invasivos, que não permitem uma avaliação precisa de alguns parâmetros da estrutura e função do coração.

A RM tem se tornado um método bastante utilizado na área da bioimagem, principalmente pela sua elevada acurácia em caracterizar os tecidos, além de dispensar o uso de radiação ionizante, isótopos radioativos ou contrastes iodados. A alta resolução espacial e temporal da técnica proporcionam avaliações cardiovasculares bastante detalhadas, sendo amplamente utilizadas quando é necessária a realização de medições precisas, especialmente quanto à função, estrutura e componentes tissulares do coração (Kramer et al., 2008).

Novas técnicas de obtenção e análise de imagens da RM do coração ainda têm sido especificamente desenvolvidas para aprimoramento da avaliação da função ventricular direita de pacientes com ICC e HP, permitindo um exame ainda mais metucioso das estruturas e parâmetros funcionais do coração destes pacientes (Sanz et al., 2009; Kind et al., 2010; Bradlow et al., 2012).

Atualmente, existem poucos trabalhos que tenham estudado os efeitos agudos da administração do Sildenafil na morfologia e função do coração de pacientes com ICC e HP. Desta forma, nosso trabalho teve como foco de investigação principal a análise através da RM cardíaca, do comportamento morfológico e funcional do VD de pacientes com ICC e HP, submetidos a administração de Sildenafil.

IV. METODOLOGIA

O estudo foi realizado no setor de Bioimagem do Hospital Ana Nery (HAN), referência em Cardiologia no atendimento de pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) no estado da Bahia. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, controlado e duplo cego.

O tamanho da amostra calculado para cada grupo foi de 12 participantes, totalizando 24 participantes no estudo. O cálculo amostral foi realizado baseado no estudo de Lewis et al. (2007), considerando a diferença a ser detectada na comparação da fração de ejeção do ventrículo direito (FEVD) de 8%, desvio padrão de 4%, nível de significância de 0,05%, poder do teste de 80% e teste de hipótese bicaudado.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com idade ≥ 18 anos, com ICC, acompanhados no ambulatório de ICC do Hospital Ana Neri e com disfunção do VE (FEVE $< 35\%$), disfunção do ventrículo direito e hipertensão arterial pulmonar (PSAP > 30 mmHg), avaliados por um ecocardiograma de no mínimo seis meses. Os pacientes envolvidos no estudo também deverão estar com terapia medicamentosa otimizada e mantida na semana precedente à participação no estudo.

Já os critérios de exclusão foram: Pressão sistólica < 90 mmHg ou diastólica < 60 mmHg, classe funcional IV – New York Heart Association (NYHA), presença de incapacidade mental ou psíquica, doença pulmonar obstrutiva crônica, arritmia não controlada, doença valvar mitral moderada a grave, hipersensibilidade a algum componente da droga, uso de nitrato ou nebivolol nas últimas 24 horas à participação no estudo e evento isquêmico coronariano agudo ou exacerbação da insuficiência cardíaca no mês precedente à participação no estudo. Serão também excluídos do estudo pacientes com claustrofobia, implantes metálicos (por exemplo, dispositivo intra-uterino, válvula cardíaca, placa, pino, parafuso, clip de aneurisma cerebral, estilhaço metálico no corpo, piercing, prótese metálica, aparelho ortodôntico) e implantes eletrônicos (marca-passo cardíaco, neuro-estimulador, implante coclear).

Os pacientes responderam a um questionário sobre dados clínicos e sociodemográficos e depois foram submetidos à RM antes e após 1 hora de uso de 50 mg de citrato de Sildenafil ou placebo (100 mcg de vitamina B12). Os pacientes foram sorteados para um ou outro grupo de forma aleatória (seguindo uma tabela de números randômicos). As imagens da RM foram obtidas utilizando um magneto de corpo inteiro de 1.5T Avanto Siemens. Os indivíduos foram examinados em decúbito dorsal e a recepção do sinal era obtida através de uma bobina de 4 canais. Os seguintes parâmetros

foram utilizados: tempo de repetição (TR) = 9ms, tempo de eco (TE) = 4ms, ângulo flip (FA) = 40 graus, espessura de corte = 8mm, número de excitações (NEX) = 2-4, no domínio da view = 380 - 420mm, matriz de 128 x128.

Imagens guias em cortes axial, coronal e sagital foram usadas para planejar seqüências multiplanares com precessão livre dos prótons que correspondem a imagens dinâmicas do coração (eixo curto, eixo horizontal longo, vertical longo, eixo longo do VD, corte transversal da artéria pulmonar). Espessura do corte de 7mm, com intervalos de 3mm.

Após a aquisição de imagens, foram realizadas as medidas funcionais do VE e VD. As medidas de fluxo da aorta e artéria pulmonar foram realizadas utilizando o mapeamento da velocidade de fase assim como a análise de frações regurgitantes, volumes regurgitantes, e distensão da artéria pulmonar.

Imediatamente e 1 hora após o uso de 50 mg de Sildenafil e mesmo do placebo, o paciente foi questionado quanto à presença de efeitos adversos ao uso da droga. O médico avaliador da RNM não teve contato com o paciente e o mesmo será identificado na plataforma do exame por um número anteriormente cadastrado pela equipe de pesquisa. Estando esse, portanto, “cego” ao uso ou não da medicação. O paciente que apresentou intercorrência durante o exame, efeito colateral do uso da medicação ou claustrofobia foi excluído da amostra do estudo.

Na coleta de dados as variáveis de interesse clínico e sociodemográficos foram: idade, sexo, raça, história de sintomas, hábitos de vida, diagnósticos prévios, antecedentes familiares, tratamento medicamentoso, frequência cardíaca, pressão arterial, peso, altura, alergias medicamentosas e presença de reação adversa ao uso de Citrato de Sildenafil.

Na coleta dos parâmetros cardíacos através da RNM foram utilizados os seguintes parâmetros: FEVE, FEVD, volumes sistólico e diastólico do VE e do VD, diâmetros sistólico e diastólico do VE e do VD, fluxo pulmonar e distensibilidade da artéria pulmonar.

Todas as variáveis foram testadas quanto a sua normalidade e assim aplicado o teste estatístico adequado. Para comparação das variáveis foram utilizadas os testes: teste T, Mann Whitney ou teste de Wilcoxon.

Variáveis categóricas foram comparadas usando o teste do Q - quadrado. A análise estatística foi realizada com auxílio do software IBM SPSS Statistics® (versão 20.0).

O trabalho foi cadastrado na Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HAN em 09 de outubro de 2012, com parecer de número 118.324. O protocolo de pesquisa também foi registrado no Clinical Trials, com a seguinte identificação NCT01936350.

V. RESULTADOS

Foram avaliados no estudo 24 pacientes, 13 foram randomizados para o grupo Sildenafil e 11 para o grupo placebo. Na avaliação da caracterização clínica e demográfica dos pacientes do estudo (Tabela 1) encontramos os seguintes resultados. Em relação ao sexo, no grupo Sildenafil tivemos 76,9% do sexo masculino e 63,6% no grupo placebo com $p < 0,66$. Na avaliação da idade tivemos no grupo Sildenafil uma mediana de 58 (49.5-64) anos e no grupo placebo 63(50-68) anos, com $p < 0,33$. No índice de massa corpórea (IMC) tivemos no grupo Sildenafil a mediana de 25.5 (23.1-27.9) e no grupo placebo 23.1 (20.8-26.2) com $p < 0,20$.

Na avaliação das possíveis co-morbidades tivemos no grupo Sildenafil com Hipertensão 76,9% e no grupo placebo 63,6% com $p < 0,66$, para pacientes com história de IAM no grupo Sildenafil tivemos 38,5% e no grupo placebo 18,2% com $p < 0,39$, na proporção de Doença de Chagas tivemos no grupo Sildenafil 15,4% e no grupo placebo 9,1% com $p < 0,85$.

E finalmente, nas diferentes classes medicamentosas utilizadas pelos pacientes (IECA, Beta Bloqueador, Espironolactona, Furosemida e Digoxina) não encontramos diferenças entre os dois grupos estudados. Estes dados permitem concluir que os grupos apresentam homogeneidade amostral e que são passíveis de comparação.

Tabela 1. Caracterização da amostra dos pacientes do estudo.

	Sildenafil (n= 13)	Placebo (n= 11)	<i>P</i>
Sexo (Masculino)	10 (76,9%)	7 (63,6%)	0.66
Idade (anos)	58 (49,5-64)	63 (50-68)	0.33
IMC (Kg/m ²)*	25,5 (23,1-27,9)	23,1 (20,8-26,2)	0.20
Hipertensão Sistêmica	10 (76,9%)	7 (63,6%)	0.66
IAM*	5 (38,5%)	2 (18,2%)	0.39
Doença de Chagas	2 (15,4%)	1 (9,1%)	0,85
Medicações			
<i>IECA</i>	7(53,8%)	7(63,6%)	0,63
<i>Beta Bloqueador</i>	11(84,6%)	11(100%)	0,17
<i>Espironolactona</i>	10(76,9%)	8(72,7%)	0,81
<i>Furosemida</i>	11(84,6%)	9(81,8%)	0,86
<i>Digoxina</i>	9(69,2%)	8(72,7%)	0,85

IMC= Índice de massa corpórea; IAM=Infarto Agudo do Miocárdio ; IECA=Inibidor da enzima conversora da Angiotensina

A Tabela 2 demonstra as características dos dados funcionais e morfológicos do VD, Artéria Pulmonar e VE obtidos do coração dos pacientes através da RMC antes da administração dos grupos placebo e Sildenafil.

Tabela 2. Características hemodinâmicas dos pacientes submetidos ao estudo.

	Grupo de estudo (24 pacientes) Mediana (Mínimo-Máximo)
Ventrículo Direito	
VSFVD (mL)	79,5 (43,5-119,3)
VDFVD (mL)	101,5 (61-161,8)
FEVD (%)	28 (17,8-33)
Dimensão do VD (mm)	
Secção 1	23,65 (6,1-31,6)
Secção 2	26,8 (14,3-40,6)
Secção 3	30,8 (15,9-46,3)
Secção 4	29,6 (16,2-36,7)
Secção 5	25 (16,8-38,6)
Secção 6	24,1 (16,7-34,6)
Secção 7	22,9 (18,1-32)
Artéria Pulmonar	
PSAP (mmHg)	48 (34,5-70)
ASAP (cm ²)	7,8 (6,6-9,3)
ADAP (cm ²)	6,7 (5,7-8,2)
Ventrículo Esquerdo	
VSFVE (mL)	174,5 (146,5-252)
VDFVE (mL)	235 (193,3-286,8)
FEVE (%)	19,5 (14,3-24)

VSFVD=Volume Sistólico Final do VD; VDFVD=Volume Diastólico Final do VD; FEVD=Fração de Ejeção do VD; PSAP=Pressão Sistólica de Artéria Pulmonar; ASAP=Área Sistólica da Artéria Pulmonar; ADAP=Área Diastólica da Artéria Pulmonar; VSFVE=Volume Sistólico Final do VE; VDFVE=Volume Diastólico Final do VE; FEVE=Fração de Ejeção do VE.

Na avaliação hemodinâmica dos pacientes do estudo na condição basal, na avaliação do VD encontramos uma mediana do Volume Sistólico Final do VD (VSFVD) de 79,5 ml (43,5-119,3), um Volume Diastólico Final do VD (VDFVD) de 101,5 ml (61-161,8), Fração de Ejeção do VD (FEVD) de 28% (17,8-33). E ainda na avaliação do VD, foram obtidos as diferentes dimensões dessa cavidade em diferentes secções (1 à 7).

Na avaliação da artéria pulmonar, encontramos uma Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar (PSAP) de 48 mmHg (34,5-70), Área Sistólica da Artéria Pulmonar (ASAP) de 7,8 cm² (6,6-9,3) e a Área Diastólica da Artéria Pulmonar (ADAP) de 6,7 cm² (5,7-8,2).

E finalmente, na avaliação basal do VE, encontramos um Volume Sistólico Final do VE (VSFVE) 174,5 ml (146,5-252), um Volume Diastólico Final do VE (VDFVE) de 235 ml (193,3-286,8) e na Fração de Ejeção do VE (FEVE) 19,5 % (14,3-24).

Logo em seguida, descrevemos os achados funcionais e morfológicos do coração dos pacientes submetidos ao protocolo do estudo. A Tabela 3 representa a evolução antes e depois de uma hora da realização do placebo. Nós não observamos alterações significativas nos parâmetros do VD, Artéria Pulmonar ou VE.

Tabela 3. Evolução hemodinâmica e morfológica no grupo placebo

Variáveis	Grupo Placebo		P
	Antes	Depois	
Ventrículo Direito			
FEVD (%)	25 (16-35)	32 (11-41)	p= 0,54
Fração DAAT (%)	0,22 (0,16-0,28)	0,22 (0,19-0,32)	p= 0,72
Mudança de área do VD (%)	28,1 (9,2-34,8)	29,2 (22,5-38,8)	p= 0,86
Artéria Pulmonar			
Mudança de Área (%)	13 (9,7-22,8)	11,9 (6,7-18,9)	p= 0,33
Ventrículo esquerdo			
FEVE (%)	18 (14-25)	22 (15-25)	p= 0,62
VDFVE (mL)	228 (154-317)	264 (197-324)	p= 0,80
VSFVE (mL)	162 (129-271)	193 (145-269)	p= 0,16

DAAT-Distância Ápice-Anel Tricúspide

Já a tabela 4, representa a evolução dos achados morfológicos e funcionais do coração após uma hora da administração de 50mg de Sildenafil. Observamos que apenas o fração de área do VD alterou significativamente, com um aumento de 34,3% (25,2-43,6) para 42.9% (28,5-46,7) com $p=0,04$. Todos os outros parâmetros analisados não mostraram alterações significativas.

Tabela 4. Evolução hemodinâmica e morfológica no grupo Sildenafil

Variáveis	Grupo Sildenafil		P
	Antes	Depois	
Ventrículo Direito			
FEVD (%)	29 (21-31)	26 (16-32,5)	p= 0,55
Fração DAAT (%)	0,25 (0,22-0,29)	0.30 (0,21-0,36)	p= 0,20
Mudança de área do VD (%)	34,3 (25,2-43,6)	42.9 (28,5-46,7)	p= 0,04*
Artéria Pulmonar			
Mudança de Área (%)	13 (9,6-21,4)	18.4 (12,9-24,7)	p= 0,21
Ventrículo esquerdo			
FEVE (%)	20 (15-23,5)	20 (13,3-25)	p= 0,78
VDFVE (mL)	242 (199-275,5)	220 (185-273)	p= 0,86
VSFVE (mL)	184 (152-244,5)	176 (159,5-235)	p= 0,81

DAAT-Distância Ápice-Anel Tricúspide . * $p<0,05$

VI. DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a influência da administração de Sildenafil nos parâmetros da morfologia e função do VD, de pacientes com ICC e HP através da RM do coração. Os resultados, de uma forma geral, mostraram que esta terapêutica de forma aguda, exerce uma influência muito pequena na morfologia e função do VD de pacientes com ICC e HP.

Para confirmação do diagnóstico de HP secundária a disfunção ventricular esquerda, os nossos dados hemodinâmicos dos pacientes do estudo mostraram uma mediana de FEVE de 19,5% (14,3-24), o que confirma a condição de disfunção ventricular esquerda, já que a Sociedade Brasileira de Cardiologia considera tal condição em pacientes com FEVE < 45-50% (Bochi et al., 2009). E em relação a PSAP, nossos pacientes apresentaram uma mediana de 48 mmHg (34,5-70), caracterizando HP, uma vez que a Sociedade Brasileira de Pneumologia considera a HP a PSAP > 35 mmHg (Barreto & Saldanha, 2005).

No principal desfecho do estudo, que é a avaliação do VD após a administração do Sildenafil, os resultados sugerem que tratamento proposto não influencia no aspecto morfológico e funcional do VD. Não encontramos alterações significativas na FEVD tanto no grupo placebo 25% (16-35) antes versus 32% (11-41) depois com $p=0,54$, e para o grupo Sildenafil com o FEVD 29% (21-31) antes versus 26% (16-32,5) depois com $p=0,55$. Da mesma forma o Fração DAAT, em que o grupo placebo apresentou 0,22 (0,16-0,28) antes versus 0,22 (0,19-0,32) depois com $p=0,72$, e para o grupo Sildenafil 0,25 (0,22-0,29) antes versus 0,30 (0,21-0,36) depois com $p=0,20$.

No entanto, na avaliação da mudança de área do VD, no grupo placebo ocorreu a variação de 28,1% (9,2-34,8) antes versus 29,2% (22,5-38,8) depois com $p=0,86$. Já na avaliação do grupo Sildenafil, a mudança de área do VD foi de 34,3% (25,2-43,6) antes versus 42,9% (28,5-46,7) depois, com um $p=0,04$. Assim, demonstrando que o tratamento proposto pode apresentar um incremento funcional da cavidade ventricular direita. Porém, este achado deve ser interpretado com cautela, uma vez que, este parâmetro não apresenta uma confiabilidade definida na literatura quando avaliado pela RM Cardíaca.

Gopal et al. (2007), em um estudo que avaliou 71 pacientes saudáveis, e comparou os achados ecocardiográficos com a RM do coração. Este autor relata que a disposição longitudinal da fibras musculares do VD, bem como sua contração longitudinal e complexa, como fatores que influenciam na avaliação dos métodos de 17

imagem, o que pode trazer conclusões que não correspondam a reais mudanças morfofuncionais deste compartimento cardíaco.

Reichenbach et al, (2012), estudaram 32 pacientes com disfunção ventricular esquerda e HP, e analisaram a influência do Sildenafil (73 ± 25 mg/dia) por 3 meses, e apesar de encontrarem melhora clínica e hemodinâmica desses pacientes, nos parâmetros do VD, não foram encontradas alterações significativas no diâmetro diastólico final e no seu grau de disfunção avaliados pela ecocardiografia.

Da mesma forma, Potter et al, (2012), conduziram um estudo retrospectivo com 16 pacientes com ICC e HP, estes pacientes foram submetidos ao tratamento com Sildenafil (102.5 ± 54 mg/d) por 6 meses, e foi encontrado que esses pacientes apresentaram uma melhora da classe funcional e diminuição da PSAP, porém não foram encontradas alterações na função ventricular do VD avaliados pelo Cateterismo.

No entanto, Lewis et al. (2008), estudaram 30 pacientes que foram tratados com Sildenafil ($49,2\pm 19$ mg/dia) por 12 semanas, e os resultados mostraram um incremento na função ventricular direita demonstrado por uma melhora da FEVD durante o exercício de pacientes com ICC e HP.

Em um estudo experimental recente, Borgdorff et al. (2014), analisaram a influencia do Sildenafil (100 mg/dia) por 4 semanas em ratos com disfunção ventricular direita, os resultados deste experimento mostraram que o Sildenafil foi capaz de melhorar a FEVD e diminuir a VSFVD e a Pressão diastólica final do VD.

Esses resultados discordantes na literatura, podem encontrar resposta no aspecto molecular da expressão de PD5. Recentemente, Shan et al. (2012), estudando 20 pacientes com disfunção ventricular direita, mostraram que a expressão gênica de PD5 no VD, pode sofrer influência da etiologia, bem como do grau de disfunção desse compartimento.

Nagendran et al. (2007), mostraram que a expressão do PD5 é maior em VD que cursam com hipertrofia e que a inibição do PD5 com o Sildenafil, por exemplo, poderia melhorar a resposta cronotrópica deste compartimento.

Esses estudos prévios podem explicar as discretas alterações encontradas na função e morfologia do VD em nosso estudo, uma vez que, nossos pacientes não apresentavam hipertrofia ventricular direita, dados que foram observados pela RM nas diferentes secções do VD.

Mesmo não sendo o foco principal do nosso estudo, a função ventricular esquerda, também foi avaliada. Os resultados sugerem não haver mudança nestes parâmetros estudados, tanto para o grupo placebo, quanto para o grupo Sildenafil. Esses achados reforçam a idéia, que a resposta ao tratamento com Sildenafil 50mg é mínima ou inexistente na função cardíaca dos pacientes estudados.

Alguns pontos importantes devem ser considerados para análise mais cautelosa dos achados deste estudo. Inicialmente, a maioria dos estudos administram concentrações mais elevadas do Sildenafil e o acompanhamento destes pacientes é feito por um período mais longo (semanas ou meses). Outro ponto importante, é que nos diferentes estudos foram utilizadas técnicas diferentes para análise morfofuncional do coração. E por fim, o grupo de pacientes estudados, como relatado anteriormente, não apresenta de hipertrofia do VD, o que pode influenciar a resposta ao Sildenafil por pequena expressão do PD5 neste compartimento cardíaco.

Sendo assim, com o avanço tecnológico da RM do coração e por não ser um exame invasivo, se faz importante a realização de mais estudos, que avaliem doses mais altas do Sildenafil e por um período mais longo de acompanhamento. E além disso, a estratificação das diferentes etiologias da HP e morfologias fisiopatológicas do VD encontradas nestas doenças.

VII. CONCLUSÕES

A administração oral única de 50mg de Sildenafil não altera a função e a morfologia do VD, em pacientes com ICC e HP. O mesmo acontecendo para a avaliação da função ventricular esquerda.

VIII. SUMMARY

Introduction: Congestive heart failure (CHF) has pulmonary hypertension (PH) as a possible systemic consequences. PH is recognized as an important poor prognostic factor in these patients. Some drug treatments are being investigated to reduce pulmonary pressures and consequently change the clinical course of CHF. Sildenafil is currently used as one of the main treatments for PH secondary to the CHF, which has shown good clinical and functional results. However, we still do not know the real effects of sildenafil on right ventricular morphology and function. **Objectives:** To evaluate the impact of an oral dose of sildenafil on the morphology and right ventricular function in patients with CHF and PH. **Methods:** This was a randomized double blind controlled clinical trial that evaluated the function and morphology of the right ventricle (RV) and the function of the left ventricle (LV) through the use of Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the heart after the patients received a dose of 50 mg of Sildenafil. **Results:** We found no difference in the evaluated data from morphology and right and left ventricular function, except in the change of the RV area before and after use of Sildenafil before with 34.3% (25.2-43.6) versus after Sildenafil with 42.9% (28.5 - 46.7). **Conclusion:** The oral administration 50mg Sildenafil does not alter the function and morphology of the RV in patients with CHF and PH. The same is true for the assessment of left ventricular function.

Keywords: 1. Heart Failure; 2. Pulmonary Hypertension; 3. Phosphodiesterase Inhibitors.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adir Y, Amir O. Pulmonary hypertension associated with left heart disease. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013 Oct;34(5):665-80.
2. Archer SL, Michelakis ED. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2009 Nov 5;361(19):1864-71.
3. Barreto M, Saldanha, S. Classificação e avaliação diagnóstica da hipertensão pulmonar. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2005;31(Supl 2):S1-S8.
4. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, e cols. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1 supl.1):1-71.
5. Borgdorff MA, Bartelds B, Dickinson MG, van Wiechen MP, Steendijk P, de Vroomen M, Berger RM. Sildenafil treatment in established right ventricular dysfunction improves diastolic function and attenuates interstitial fibrosis independent from afterload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014 Aug 1;307(3):H361-9.
6. Bradlow WM, Gibbs JS, Mohiaddin RH. Cardiovascular magnetic resonance in pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;18;14:6.
7. Dumitrescu D, Seck C, Möhle L, Erdmann E, Rosenkranz S. Therapeutic potential of sildenafil in patients with heart failure and reactive pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2012 Jan 26;154(2):205-6.
8. Gopal AS, Chukwu EO, Iwuchukwu CJ, Katz AS, Toole RS, Schapiro W, Reichek N. Normal Values of Right Ventricular Size and Function by Real-time 3-Dimensional Echocardiography: Comparison with Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2007 May;20(5):445-55.
9. Guazzi M, Tumminello G, Di Marco F, Fiorentini C, Guazzi MD. The Effects of Phosphodiesterase-5 Inhibition With Sildenafil on Pulmonary Hemodynamics and Diffusion Capacity, Exercise Ventilatory Efficiency, and Oxygen Uptake Kinetics in Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 44;12:2339-48.
10. Guazzi M, Galie N. Pulmonary hypertension in left heart disease. *European Respiratory Review*. 2012; 21:126, 338-46.
11. Kind T, Mauritz GJ, Marcus JT, van de Veerdonk M, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A. Right ventricular ejection fraction is better reflected by transverse rather than longitudinal wall motion in pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010; 4;12:35.
12. King M, Kingery J, Casey B. Diagnosis and Evaluation of Heart Failure. *Am Fam Physician*. 2012; 15;85(12):1161-68.

13. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Board of Trustees Task Force on Standardized Protocols. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008; 7;10:35.
14. Levine AB, Punahaole D, Levine TB. Characterization of the Role of Nitric Oxide and Its Clinical Applications. *Cardiology*. 2012;19;122(1):55-68.
15. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, Tawakol A, Gerszten RE, Systrom DM, Bloch KD, Semigran MJ. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2007; 116(14):1555-62.
16. Lewis GD, Shah RV, Pappagianopolas PP, Systrom, MDM, Semigran MJ. Determinants of Ventilatory Efficiency in Heart Failure: The Role of Right Ventricular Performance and Pulmonary Vascular Tone. *Circ Heart Fail*. 2008 November ; 1(4): 227–233.
17. Nguyen H, Amanullah AM. Therapeutic potentials of phosphodiesterase-5 inhibitors in cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med*. 2014;15(2):158-67.
18. Rigolli M, Whalley, GA. Heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2013;10: 369–76.
19. Romeiro FG, Okoshi K, Zornoff LAM, Okoshi MP. Alterações Gastrointestinais Associadas a Insuficiência Cardíaca. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2012;98(3):273-77.
20. Ryan JJ, Archer SL. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension: disorders of metabolism, angiogenesis and adrenergic signaling in right ventricular failure. *Circulation Research*. 2014; 20;115(1):176-88.
21. Sanz J, Kariisa M, Dellegrottaglie S, Prat-González S, Garcia MJ, Fuster V, et al. Evaluation of pulmonary artery stiffness in pulmonary hypertension with cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 2(3):286-95.
22. Schwartz BG, Levine LA, Comstock G, Stecher VJ, Kloner RA. Cardiac Uses of Phosphodiesterase-5 Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 3;59(1):9-15.
23. Shan X, Quaile MP, Monk JK, French B, Cappola TP, Margulies KB. Differential Expression of PDE5 in Failing and Non-Failing Human Myocardium. *Circ Heart Fail*. 2012 January 1; 5(1): 79–86.
24. Urbanowicz T, Straburzyńska-Migaj E, Katyńska I, Araszkievicz A, Oko-Sarnowska Z, Grajek S, Jemielity M. Sustained improvement of clinical status and pulmonary hypertension in patients with severe heart failure treated with sildenafil. *Ann Transplant*. 2014 Jul 9;19:325-30.

X. ANEXOS

Anexo 1. Ficha de coleta de dados

IDENTIFICAÇÃO		
1. Data: / /		
2. Número do registro [] [] [] [] [] [] [] []		Externo []
3. Nome _____		
4. Data de Nascimento ____/____/____		
5. Idade _____		
6. Gênero [] (1-feminino, 2-masculino)		
7. Grupo racial [] (1-Branco, 2-pardo, 3-negro, 4-outro)		
8. Telefone: (____) _____/(____) _____		
HISTORIA DE SINTOMAS (1-Sim; 2- Não) *últimos 3 meses		
9. Dispnéia []		
10. Edema de MMII []		
11. Precordialgia []	12. Típica []	13. Angina instável []
14. Náuseas []		
15. Fadiga []		
16. Cefaléia []		
17. Tontura []		
18. Síncope []		
19. Palpitação []		
HÁBITOS DE VIDA (1-Sim; 2- Não)		
20. Etilismo: []	21. Doses/dia:	22. Tempo de uso:.....
23. Abstenção:.....	24. Tabagismo []	25. Maços/ano:
26. Tempo de uso:	27. Abstenção:.....	28. Atividade física (≥150min/sem de exercício aeróbico) []
29. Tempo:.....		
DIAGNÓSTICOS E PROCEDIMENTOS (1-Sim; 2- Não; 3- Não sabe)		
31. HAS []	32. DM []	33. Dislipidemia []
34. DAC []	35. AVC []	36. ICC []
37. Cardiopatia Congênita [] tipo:.....		38. IRC []
39. Doença de Chagas []	40. Febre reumática []	41. FA []
42. Hipertensão pulmonar []	43. Embolia pulmonar []	44. Endocardite []
45. Pericardite []	46. Miocardite []	47. Hemocromatose primária []
48. Hemocromatose secundária [] causa:.....		
49. Hemoglobinopatia [] tipo:.....		
50. Hepatite crônica/cirrose [] causa:.....		
51. Outros diagnósticos:		
52. Revasc. Miocárdica []	53. ATC []	54. Marcapasso []
55. CDI []	56. Plastia/prótese valvar []	57. Flebotomia []
58. Hemotransfusão [] quantidade na vida:..... quantidade nos últimos 3 meses:.....		
59. Outros procedimentos:		
60. Atendimento de emergência nos últimos 3 meses. Nº.....		
HISTÓRIA FAMILIAR (1-Sim; 2- Não; 3- Não sabe)		
61. Morte súbita []	62. Miocardiopatia []	63. DAC familiar precoce []
TRATAMENTO MEDICAMENTOSO (1- Sim; 2- Não; 3- Não sabe)		
64. IECA []	Subst.: _____	Dose/dia: _____
65. BRA []	Subst.: _____	Dose/dia: _____
66. BCC []	Subst.: _____	Dose/dia: _____
67. Beta-bloqueador []	Subst.: _____	Dose/dia: _____
68. Hidroclorotiazida []	Subst.: _____	Dose/dia: _____
69. Furosemida []	Subst.: _____	Dose/dia: _____
70. Espironolactona []	Subst.: _____	Dose/dia: _____

71. Digitálico	[]	Subst.: _____	Dose/dia: _____
72. Amiodarona	[]	Subst.: _____	Dose/dia: _____
73. Hidralazina	[]	Subst.: _____	Dose/dia: _____
74. Nitrato	[]	Subst.: _____	Dose/dia: _____
75. Antiagregante	[]	Subst.: _____	Dose/dia: _____
76. Anticoagulante	[]	Subst.: _____	Dose/dia: _____
77. Estatina	[]	Subst.: _____	Dose/dia: _____
78. Penicilina Benz.	[]	Subst.: _____	Dose/mês: _____
79. Sulfato ferroso	[]	Subst.: _____	Dose/dia: _____
80. Outros medicamentos: _____			
EXAME FÍSICO			
81. PAS _____ mmHg	82. PAD _____ mmHg	83. FC _____ bpm	84. Peso _____ Kg
85. Altura _____ m	86. IMC _____ Kg/m ²	87. Circ.abd. _____ cm	88. Quadril _____ cm
89. CF _____			
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDIOVASCULAR ANTES (1- Sim; 2- Não; 9- Não se aplica)			
Data: ____ / ____ / ____		Hora: _____	
142. AE _____ mm	143. DDVE _____ mm	144. VDVE _____ ml	145. DSVE _____ mm
146. VSVE _____ ml	147. FEVE _____ %	148. VDL _____ mm	149. VDC _____ mm
150. VDVD _____ ml	151. VSVD _____ ml	152. FEVD _____ %	153. PP _____ mm
154. Septo _____ mm	155. TAPSE _____ cm	156. Ao asc _____ mm	157. AP _____ mm
158. PSAP _____ mmHg	159. DC _____ L/min	160. Massa ventricular _____ g	160. Disf. diastólica do VE: [] (1-alt. do relax.; 2-pseudonormal; 3-restritivo; 4-não)
161. Alteração segmentar [] (Se sim, anotar a região na seção "alteração segmentar")			
162. Valvulopatias: []			
163. IM [] (1- ausente/mínima; 2- leve; 3- moderada; 4- severa)	164. VR _____ ml	165. FR _____ %	
166. EM [] (1- ausente/mínima; 2- leve; 3- moderada; 4- severa)	164. VR _____ ml	165. FR _____ %	
167. IAo [] (1- ausente/mínima; 2- leve; 3- moderada; 4- severa)	164. VR _____ ml	165. FR _____ %	
168. EAo [] (1- ausente/mínima; 2- leve; 3- moderada; 4- severa)			
169. IT [] (1- ausente/mínima; 2- leve; 3- moderada; 4- severa)			
170. Derrame pericárdico []			
171. Pericardite constrictiva []			
172. Miocardiopatia não compactada []			
173. Outros: _____			
176. Efeito adverso relacionado ao procedimento [] (1- não; 2- claustrofobia; 3- outro). Descrição:.....			
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDIOVASCULAR DEPOIS (1- Sim; 2- Não; 9- Não se aplica)			
Data: ____ / ____ / ____		Hora: _____	
142. AE _____ mm	143. DDVE _____ mm	144. VDVE _____ ml	145. DSVE _____ mm
146. VSVE _____ ml	147. FEVE _____ %	148. VDL _____ mm	149. VDC _____ mm
150. VDVD _____ ml	151. VSVD _____ ml	152. FEVD _____ %	153. PP _____ mm
154. Septo _____ mm	155. TAPSE _____ cm	156. Ao asc _____ mm	157. AP _____ mm
158. PSAP _____ mmHg	159. DC _____ L/min	160. Massa ventricular _____ g	160. Disf. diastólica do VE: [] (1-alt. do relax.; 2-pseudonormal; 3-restritivo; 4-não)
161. Alteração segmentar [] (Se sim, anotar a região na seção "alteração segmentar")			
162. Valvulopatias: []			
163. IM [] (1- ausente/mínima; 2- leve; 3- moderada; 4- severa)	164. VR _____ ml	165. FR _____ %	
166. EM [] (1- ausente/mínima; 2- leve; 3- moderada; 4- severa)	164. VR _____ ml	165. FR _____ %	
167. IAo [] (1- ausente/mínima; 2- leve; 3- moderada; 4- severa)	164. VR _____ ml	165. FR _____ %	
168. EAo [] (1- ausente/mínima; 2- leve; 3- moderada; 4- severa)			
169. IT [] (1- ausente/mínima; 2- leve; 3- moderada; 4- severa)			
170. Derrame pericárdico []			
171. Pericardite constrictiva []			
172. Miocardiopatia não compactada []			
173. Outros: _____			
176. Efeito adverso relacionado ao procedimento [] (1- não; 2- claustrofobia; 3- outro). Descrição:.....			
ALTERAÇÃO SEGMENTAR (Alterações segmentares: 1-normal; 2-hipocinesia; 3-acinesia; 4-discinesia)			
	Alt. seg. (antes)	Alt. seg. (depois)	
Anterior basal	[]	[]	

Anterolateral basal	[]	[]
Inferolateral basal	[]	[]
Inferior basal	[]	[]
Inferoseptal basal	[]	[]
Anteroseptal basal	[]	[]
Anterior medial	[]	[]
Anterolateral medial	[]	[]
Inferolateral medial	[]	[]
Inferior medial	[]	[]
Inferoseptal medial	[]	[]
Anteroseptal medial	[]	[]
Anterior apical	[]	[]
Lateral apical	[]	[]
Inferior apical	[]	[]
Septal apical	[]	[]
Apical	[]	[]
EFEITOS ADVERSOS ASSOCIADOS AO USO DO MEDICAMENTO		
<p>Imediatamente após o uso: 177. Cefaléia [] 178. <i>Flushing</i> [] 179. Hipotensão [] 180. Turvação visual [] 181. Tontura [] 182. Epistaxe [] 183. Diarréia [] 184. Exantema [] 185. Outro: _____</p> <p>Uma hora (ou ____ hora) após o uso: 177. Cefaléia [] 178. <i>Flushing</i> [] 179. Hipotensão [] 180. Turvação visual [] 181. Tontura [] 182. Epistaxe [] 183. Diarréia [] 184. Exantema [] 185. Outro: _____</p>		
MEDICAMENTO EM USO		
186. Citrato de sildenafil [] 187. Placebo []		
Pesquisador: _____		

Anexo 2. Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa

HOSPITAL ANA NERY -
HAN/SESAB

**PARECER DO COLEGIADO****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Impacto do sildenafil na função ventricular direita de pacientes com insuficiência cardíaca

Pesquisador: Andre Mauricio Souza Fernandes

Área Temática: Área 3. Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações.

Versão: 1

CAAE: 05378712.0.0000.0045

Instituição Proponente: Hospital Ana Nery - HAN/SESAB

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 118.324

Data da Relatoria: 27/09/2012

Apresentação do Projeto:

O referido projeto de pesquisa tem como objeto de estudo os pacientes com Insuficiência Cardíaca e que apresentem simultaneamente Hipertensão Pulmonar. Os pacientes do estudo serão submetidos a um medivamento que sabidamente diminui os níveis pressóricos da circulação pulmonar, melhorando assim a função ventricular direita. Este contexto de evolução aguda será avaliado através do método de imagem - Ressonância Nuclear Magnética após a dose de 50mg de Sildenafil.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a função cardíaca direita de pacientes portadores de Insuficiência Cardíaca que possuam Hipertensão pulmonar através da Ressonância Nuclear Magnética.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos de ts pesquisa são mínimos, uma vez que o sildenafil já é um tratamento consolidado na literatura mundial para os pacientes com quadro de Hipertensão Pulmonar. Já em relação a tçwecnica de imagem, os pacientes que porventura apresentem algum grau de claustrofobia podem evoluir com discreto desconforto.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este projeto trará dados importantes na análise da função cardíaca direita de pacientes com iC e

Endereço: Rua Saldanha Marinho, s/nº

Bairro: Caixa D Água

CEP: 40.323-010

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3342-2505

Fax: (71)3117-1972

E-mail: armenio@terra.com.br

HOSPITAL ANA NERY -
HAN/SESAB



que tenham HAP. Não foi encontrado em nenhum passo da realização do projeto de pesquisa nenhum passo que venha a ferir os princípios éticos exigidos pelo CEP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE se apresenta de forma clara, objetiva e de fácil entendimento para a aplicação durante o trabalho.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto de pesquisa não apresenta nenhuma pendência para sua realização.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 09 de Outubro de 2012

Assinador por:
ÂRMÊNIO COSTA GUIMARÃES
(Coordenador)

Endereço: Rua Saldanha Marinho, s/nº

Bairro: Caixa D Água

CEP: 40.323-010

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3342-2505

Fax: (71)3117-1972

E-mail: armenio@terra.com.br

Anexo 3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Eu, _____ (no me), _____ (nacionalidade), _____ (idade), _____ (estado civil),

_____ (profissão), _____
_____ (endereço), _____ (RG), estou sendo convidado a participar

de um estudo denominado: **Efeito do Sildenafil na função e morfologia ventricular direita de pacientes com Insuficiência Cardíaca e Hipertensão Pulmonar**, fui informado que tenho insuficiência cardíaca, um problema na função de bombear o sangue pelo coração, e que estou sendo convidado a participar de um estudo no qual farei uso de um medicamento que contém citrato de sildenafil ou uma substância sem efeito significativo (placebo) e também serei submetido a um exame chamado ressonância magnética cardiovascular (um tipo de fotografia especial do coração) antes e uma hora após usar esse medicamento. Este estudo tem como objetivo avaliar o efeito do citrato de sildenafil na função do meu coração.

Fui informado que possíveis efeitos colaterais causados pelo citrato de sildenafil incluem dor de cabeça, vermelhidão na face, pressão baixa, vista embaçada, tontura, sangramento no nariz, diarreia e “empolgação” na pele. Informaram também que, normalmente, nenhum dos efeitos colaterais causados pelo medicamento é grave, não representando perigo para minha vida. Fui assegurado que caso eu apresente algum sintoma associado ao uso do medicamento, eu ficarei em observação pela equipe do estudo até melhora completa ou estabilização do quadro, sendo encaminhado para o pronto atendimento do hospital para melhora clínica, caso necessário. Ainda avisaram que caso eu apresente claustrofobia (medo de ficar em lugares fechados) durante o exame de ressonância magnética, o exame será interrompido. O desconforto que poderei sentir durante a entrevista é da possibilidade de compartilhar um pouco das minhas informações pessoais ou confidenciais. Contudo, não precisarei responder qualquer pergunta na entrevista se eu sentir que ela é muito pessoal ou se sentir incômodo ao falar. As informações que estão previstas para serem respondidas no questionário são sobre minha saúde, meus medicamentos e exames que fiz anteriormente.

Estou ciente que minha privacidade será respeitada, ou seja, meu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, me identificar, será mantido em sigilo.

Também fui informado de que posso me recusar a participar do estudo, a qualquer momento, sem precisar justificar, não sofrendo qualquer prejuízo à assistência médica. Os pesquisadores também têm o direito de cancelar minha participação no estudo a qualquer momento.

Foi garantido que terei livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais necessários e que o pesquisador se compromete a deixar uma cópia do relatório final da pesquisa nesta instituição para disposição de todos, e fará a divulgação dos resultados obtidos através de eventos e revistas científicas nacionais e internacionais.

Fui informado que todas as despesas com a pesquisa, bem como o ressarcimento de gastos decorrentes dos riscos e complicações causados pelo uso do medicamento e realização da entrevista serão de total responsabilidade do pesquisador. Os dados obtidos serão armazenados por um período de cinco anos. Este termo de consentimento livre e esclarecido será assinado por mim em duas vias, com o compromisso do pesquisador de me proporcionar uma cópia do mesmo para meu controle.

Conforme determina a Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, que trata de aspectos éticos da pesquisa de enfermagem envolvendo seres humanos, o presente estudo requer a participação voluntária dos sujeitos.

Afirmo que a minha participação é voluntária, o meu consentimento para participar da pesquisa foi de livre decisão, não tendo sofrido nenhuma interferência do pesquisador. Estou ciente de que não serei remunerada (o) por este ato, de que poderei solicitar o pesquisador para rever as informações que forneci na entrevista, estando livre para corrigir parte do que foi dito por mim, além de me recusar a continuar participando do estudo a qualquer momento sem causar nenhum prejuízo a minha pessoa e nem a meu futuro profissional.

Salvador, ____ de _____ de 2014

Assinatura do Participante da Pesquisa

Assinatura do Pesquisador

Dados do pesquisador

Nome: Dr. Roque Aras Junior

E-mail: roque.aras@uol.com.br

Telefone: 3117-1800

Endereço: Rua Saldanha Marinho, s/n - Caixa d'Água Salvador - BA, 40320-010